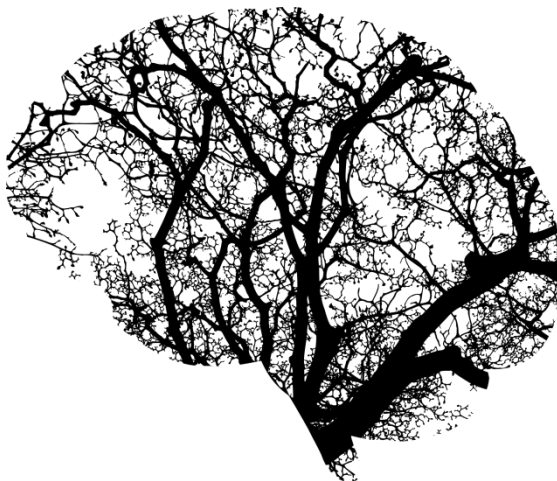


Vizuálisan irányított tanulási folyamatok fejlődése, valamint ezen funkciók érintettségének vizsgálata migrénes betegekben

Ph.D. értekezés tézisei



Dr. Óze Attila

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Élettani Intézet

Szeged

2018

Bevezetés

A tanulás során új információk, viselkedések és képességek megszerzése, rögzülése illetve a már korábban megszerzett tudás módosulása és megerősödése történik. A tanulás az információ modalitása alapján tovább osztható vizuálisan, auditorosan, szomatoszenzorosan, stb. irányított tanulásra. Az emlékezés (memória) az a folyamat, amelyen keresztül az idegrendszer a megszerzett információkat kódolja, tárolja és előhívja. Ez a két funkció lehetővé teszi a környezethez való hatékonyabb alkalmazkodást, így elengedhetetlen mind az emberek, mind az állatok önálló túléléséhez. A memóriát az információátvitel időtartama alapján tradicionálisan szenzoros memóriára, rövid- és hosszútávú emlékezetre oszthatjuk fel. Ez utóbbi a tudatos felidézés, illetve annak hiánya alapján tovább osztható explicit és implicit memóriára.

Az explicit (vagy deklaratív) memória esetében lehetséges a korábban eltárolt információ tudatos felidézése és annak verbális megfogalmazása. Ez a rendszer bármilyen szenzoros modalitású ingert képes feldolgozni. A deklaratív memória igen rugalmas, több rendszer is hozzáfér az itt tárolt információkhoz, így az inger modalitásának vagy külső tulajdonságainak változtatása nem befolyásolja a rendszer teljesítményét. Ezen felül ez a típusú emlékezet gyors, ám jellemző rá az információvesztés (felejtés, felidézési hiba).

Az explicit emlékezet központja a medialis temporalis lebeny (MTL), legfontosabb struktúrái pedig a formatio hippocampalis (amely a hippocampusból, a gyrus dentatusból és a subiculumból áll), valamint az azt körülvevő kéregrészek (parahippocampalis, entorhinalis, perirhinalis kéreg). További, a rendszerhez kapcsolódó struktúrák még a prefrontális kéreg (PFC), inferior temporalis kéreg és a medialis thalamus.

A deklaratív memória fejlődése relatíve lassan történik. A formatio hippocampalis térfogata az első két életév alatt jelentősen megnő, majd ez a növekedés lassan tovább folytatódik a korai pubertásig (9-

11 éves korig). Felnőtt korban a hippocampus térfogata nagyjából változatlan 60 éves korig, majd ezt követően térfogatsökkenés figyelhető meg. A PFC fejlődése még később fejeződik be (később pubertásban), majd már a kora felnőttkortól évtizedenként 5-10%-kal csökken a térfogata. A funkcionális fejlődés terén hasonló fejlődési ívet figyelhetünk meg: az élet első éveiben jelentős teljesítménynövekedés tapasztalható, amely egészen a pubertásig folytatódik, a rendszer hanyatlásának jelei pedig már 50 éves kortól jelentkeznek, az idő előrehaladtával egyre nagyobb mértékben.

Az implicit (vagy nondeklaratív) memória szemben az explicittel nem tudatos felidézésem alapul, az itt tárolt információ verbálisan nehezen írható le, elsősorban képességek fejlődésében, illetve különféle feladatokban nyújtott teljesítmény javulásában nyilvánul meg. Ebben a rendszerben a tanulás fokozatosan, és általában jelentősen lassabban történik, mint az explicit memória esetében, viszont a tárolás jóval megbízhatóbb. A nondeklaratív emlékezet igen kevésbé rugalmas, a tárolt információk csak a tanulásban részt vevő rendszerek számára hozzáférhetők (így az inger külső tulajdonságainak, modalitásának, stb. változtatása a teljesítmény csökkenését eredményezi).

Az implicit emlékezet anatómiailag diffúz és számos tanulási funkciót magába foglal. Ilyenek többek között a procedurális tanulás (amelyben elsősorban a basalis ganglionoknak, azon belül is a neostriatumnak tulajdonítanak fontos szerepet, ám egyes leírások szerint a hippocampus is részt vesz benne), asszociatív tanulás (amelyben részt vesz a cerebellum, amygdala, továbbá fontos szerepet játszik a jutalmazással kapcsolatos komponensben a dopaminerg substantia nigra (SN)-striatum pálya, valamint a ventralis tegmentális area-hippocampus kapcsolat) és a priming (amely neocorticalis funkció).

Ezt a rendszert strukturálisan korai érés jellemzi. A nucleus caudatus már születéskor igen fejlett, de az első két évben további jelentős növekedést mutat, maximális térfogatát 10-14 éves korban éri el. A

képlet térfogata ezt követően a kora felnőttkortól egyenletes ütemben csökken (akár évtizedenként 10%-kal is). Funkcionális szempontból korai érés és későn megjelenő teljesítménycsökkenés figyelhető meg: egyes implicit tanulási funkciók már az élet első hónapjaiban rendelkezésre állnak, és a nondeklaratív emlékezet hanyatlása csak 70 éves kor fölött jelentkezik.

Az egyenértékűség tanulása (ET) egy olyan tanulási paradigma, amely mind az explicit, mind az implicit tanulást teszteli. A tanulás e formájában az alanyoknak inger-válasz párosításokat kell megtanulniuk. Az ET vizsgálatban kettő vagy több inger azonos válaszhoz kapcsolódik, így ebből a szempontból egyenértékűnek minősülnek. A paradigma emberi vizsgálatokban alkalmazott formája a Rutgers egyenértékűség tanulási teszt (Rutgers Acquired Equivalence Test, RAET). A vizsgálat betanulás (vagy asszociációs) részében az alanyoknak lépésről lépésre kell a párosításokat, és velük – tudtukon kívül – az egyenértékűség szabályt megtanulniuk. A RAET teszt fázisában ezt a szabályt kell alkalmazniuk (generalizáció).

A RAET-ben nyújtott teljesítmény változását számos neurológiai betegségben vizsgálták. A Parkinson-kóros betegek elsősorban a betanulásban teljesítettek gyengébben, míg a hippocampus atrophiaiban és Alzheimer-kórban szenvedőkre leginkább a gyengébb generalizációs teljesítmény volt jellemző. Ezen eredmények alapján korábbi tanulmányok arra a következtetésre jutottak, hogy a betanulás elsődlegesen a basalis ganglionok működésén alapul, míg a generalizáció elsősorban a hippocampusra köthető.

A paradigmában nyújtott teljesítmény életkorral való változásáról hiányosak az ismereteink. Egy tanulmány eredményei szerint a fiatal felnőttek jelentősen jobb teljesítményt nyújtottak az időseknél (60 év fölött) mind a betanulás, mind a generalizáció terén. Ezzel szemben a RAET teljesítmény gyermekkori fejlődéséről nincs információ.

A migrén egy krónikus neurológiai betegség, az elsődleges fejfájások egyike. Számos típusa ismert, jelen értekezésben az aura nélküli

migrénre (a továbbiakban csak migrén) térünk ki. A Nemzetközi Fejfájás Szövetség ICHD-3beta osztályozása szerint a migrénes fejfájás visszatérő, 4-72 óra hosszú epizódokban jelentkezik. A fejfájásra a következők közül legalább kettő jellemző: egyoldali, lüktető jellegű, közepes vagy erős intenzitású, a normális fizikai aktivitásban korlátozó; továbbá a következő kísérő tünetek közül legalább egy jelen van: hányinger és/vagy hányás, fényérzékenység, hangérzékenység.

Különbőle képkalkotó eljárásokat használó vizsgálatok számos strukturális elváltozást leírtak a migrénesek agyában. A szürkeállomány-denzitása csökken (elsősorban az elsődleges és másodlagos szomatoszenzoros kéregben, az orbitofrontalis kéregben és a PFC dorsolateralis részében), és fehérállomány eltérések szintén leírásra kerültek. Az alacsony epizódfrekvenciájú betegekben a hippocampus és a nucleus caudatus térfogata jelentősen megnő, ám a rohamok számának növekedésével ezen struktúrák térfogata csökkenni kezd (egészen a normál tartományig). A migrénes betegekben magasabb a stroke prevalenciája (nagyreszt szubklinikai, tüneteket nem okozó, cerebellaris stroke-ok ezek). fMRI vizsgálatok csökkent funkcionális konnektivitást találtak többek között a PFC-ben, az anterior gyrus cinguliban, az insulában és a basalis ganglion rendszer magvaiban.

Célkitűzés

Vizsgálatunk céljául tűztük ki, hogy egy egyszerű, noninvazív, pszichofizikai módszerrel (a RAET módosított és magyarra fordított verziójával) megvizsgáljuk egy, a hippocampushoz és a basalis ganglionokhoz köthető tanulási funkció fejlődési ívét gyermekkortól felnőttkorig, így információt nyerve ezen struktúrák nemmel és életkorral összefüggő funkcionális fejlődéséről (1. vizsgálat). Célunk volt továbbá, hogy megvizsgáljuk, okoz-e a migrén eltérést az AE tanulási funkcióban nyújtott teljesítményben (2. vizsgálat).

Eszközök és módszerek

Alanyok: A vizsgált személyek hasonló szocioökonómiai háttérrel rendelkeztek. A vizsgálatban való részvétel feltétele volt a negatív szemészeti, neurológiai (kivéve a migrénes betegek esetében) és pszichiátriai anamnézis. Mindkét vizsgálati protokoll minden tekintetben megfelel a Helsinki Nyilatkozat elveinek. A protokollt a Szegedi Tudományegyetem Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (engedély szám: 52/2015).

- **1. vizsgálat:** Vizsgálatunkban 265 egészséges önkéntes vett részt, akik életkora 3 és 52 év között volt (116 férfi, 149 nő). Részvevőinket különböző óvodákból, általános iskolákból, középiskolákból és a Szegedi Tudományegyetem dolgozói közül toboroztuk.

- **2. vizsgálat:** A beteg csoportunkat 22 migrénben szenvedő személy alkotta (2 férfi, 20 nő; életkor: 20-52 év; medián: 42,5 év), akiket a kecskeméti Bács-Kiskun Megyei Kórház Neurológiai és Stroke Osztályáról toboroztunk. A vizsgálatban részvétel feltétele volt az aura nélküli migrén egyazon neurológus által, az ICHD-3beta alapján felállított diagnózisa. Kizáró ok volt a vizsgálat időpontja előtti 5 napban és a vizsgálatot követő 24 órában előforduló migrénes fejfájás. A kontrollcsoportot 22, a beteg csoporthoz korban, nemben és iskolázottságban illesztett egészséges önkéntes alkotta, akiket a Szegedi Tudományegyetem dolgozói közül toboroztunk. Esetükben kizáró ok volt az anamnézisben előforduló bármilyen típusú fejfájás.

Eszközök: A méréseket egy Lenovo ThinkPad T430 laptop és két iBook G3 laptop segítségével végeztük. A mérések során egy Windows alapú programot használtunk, amely az eredeti RAET szoftver, a jogtulajdonos engedélyével módosított, magyarra fordított és Assembly programnyelvben újraírt verziója volt. A vizsgálatok során az alanyok egy csendes szobában, a monitortól kényelmes távolságra ülve végezték a feladatokat. A résztvevők előtt egy billentyűzet volt, melyen két jelölt billentyű (bal és jobb gomb)

segítségével választottak a lehetséges válaszok közül. Egyszerre csak egy alany vizsgálata folyt. A vizsgálatban nem szabtuk időkorlátot.

Paradigma: A mérési protokoll azonos volt a két vizsgálatban. A feladatvégzés során a vizsgált alanyoknak rajzolt arcképek és különböző színű, rajzolt halak párosításait kellett hiba-visszajelzés (trial and error) alapon megtanulniuk, olyan módon, hogy az arcok az inger, a halak pedig a hozzájuk köthető (helyes vagy helytelen) válasz szerepét töltötték be. Négy különböző arc (felnőtt férfi, felnőtt nő, kisfiú, kislány) és négy különböző színű hal (zöld, sárga, piros, kék) képe szerepelt a vizsgálatban. A különböző párosításokat a számítógép véletlenszerűen generálta. A paradigma egy betanulásból (mely során a számítógép adott vizuális visszajelzést a válaszok helyességéről) és egy teszt fázisból állt (mely során az alanyok nem kaptak visszajelzést). A betanulás három további fázisra volt osztható. Az elsőben (shaping) az alanyok megtanulták két inger és két válasz párosítását (pl.: a férfi a sárga halhoz kapcsolható, míg a kisfiú a zöldhez). A második fázisban (egyenértékűség kialakítása) két újabb ingert kapcsolunk a már ismert válaszokhoz (pl.: a kislány – úgy mint a férfi – a sárga hallal van párban, a felnőtt nő pedig – a kisfiúhoz hasonlóan – a zölddel). Tehát két-két inger ugyanahhoz a válaszhoz kapcsolódik, ebben a tekintetben ezek az ingerek egyenértékűek, így kialakulnak az egyenértékű ingerpárok (példánkban: férfi-kislány, kisfiú-nő). A harmadik fázisban (új válaszok bevezetése) két ingert újabb, eddig nem ismert válaszhoz párosítottunk (pl.: a férfi a piros hallal van párban, a kisfiú pedig a késsel). A betanulás során a párosításokat egyesével ismerték meg a résztvevők. Az új párosításokat tartalmazó ismétlések a már ismert párosításokat tartalmazó ismétlések közé keverve jelentek meg. Minden új párosítás bemutatása után csak bizonyos számú, egymást követő helyes válasz teljesítése után léphettek tovább az alanyok a tesztben, és ismerhették meg a következő párosítást. Ennek megfelelően a betanulás hossza a teljesítmény függvényében változott. A teszt fázis kétféle ismétlést tartalmazott: a felidézés (előhívás) (36 ismétlés) során már ismert párosításokra kérdeztünk rá, míg a generalizációban (12 ismétlés) arra a két párosításra kérdeztünk rá, amelyeket a betanulás során nem

ismertek meg az alanyok, de az egyenértékűség szabály alkalmazásával kikövetkeztethetők voltak.

A statisztikai elemzésben a betanulás teljesítéséhez szükséges ismétlésszámot (number of acquisition trials, NAT), valamint a betanulás (association phase error ratio, ALER), visszaidézés (retrieval error ratio, RER) és generalizáció (generalization error ratio, GER) során adott helyes és helytelen válaszok arányát vizsgáltuk. Minden elemzés SPSS 21.0 használatával történt, kivéve a power analízist, amelyhez G*Power 3.1.9.2. programot használtunk.

- **1. vizsgálat:** a további elemzéshez az alanyokat 14 csoportba osztottuk (óvodások, általános iskolások évfolyamonként, középiskolások, 20-29 évesek, 30-39 évesek, 40-49 évesek, 50 évnél idősebbek). Az eredményeket faktoriális varianciaanalízissel (ANOVA) vizsgáltuk az életkor és a nem függvényében.

- **2. vizsgálat:** mivel a Shapiro-Wilk teszt szerint az adataink normál eloszlásúak voltak, így egyutas ANOVA használatával hasonlítottuk össze a migrénes- és kontrollcsoport eredményeit. Továbbá lineáris regresszió analízis alkalmazásával vizsgáltuk, hogy a migrén jellemzői (betegségben töltött idő években, hónaponkénti rohamfrekvencia, becsült összesített rohamszám) befolyásolják-e a vizsgált tanulási tesztben nyújtott teljesítményt.

Eredmények

1. vizsgálat: Az egyenértékűség tanulás fejlődése

A faktoriális ANOVA power 0,88 volt ($f=0,25$, $\alpha=0,004$, elemszám=265, csoportok száma=14).

A betanuláshoz szükséges ismétlések száma (NAT): a faktoriális ANOVA eredménye szerint a nemnek nem volt szignifikáns hatása az eredményekre ($F(1,265)=3,433$, $p=0,07$). Ezzel szemben a korcsoportok között szignifikáns különbséget találtunk

($F(13,256)=2,505$, $p<0,001$). A Tukey-féle post-hoc analízis eredménye szerint az óvodás csoportnak szignifikánsan több ismétlésre volt szüksége a betanuláshoz, mint akármelyik másik csoportnak ($p<0,001$), míg a többi korcsoport között nem volt különbség.

Betanulás hibaarány (ALER): a nemek ebben az esetben sem volt szignifikáns hatása ($F(1,265)=3,690$, $p=0,06$) a teljesítményre. Az életkor szerint azonban szignifikáns összefüggést találtunk ($F(13,256)=2,505$, $p<0,001$). A post-hoc analízis szerint az óvodások szignifikánsan nagyobb arányban vétettek hibát a betanulás alatt, mint a többi csoport ($p<0,001$). A többi csoport teljesítménye között azonban nem volt szignifikáns eltérés.

Visszaidézés hibaarány (RER): A nemek teljesítménye között nem ($F(1,265)=2,950$, $p=0,09$), míg a korcsoport teljesítménye között szignifikáns különbség ($F(13,256)=4,757$, $p<0,001$) volt. A post-hoc analízis eredménye szerint az óvodás korú gyerekek csoportja szignifikánsan nagyobb arányban vétett hibát a visszaidézés során mint a többi csoport ($p<0,001$). A többi csoport teljesítménye között nem volt szignifikáns eltérés.

Generalizáció hibaarány (GER): Sem a nemek ($F(1,265)=0,099$, $p=0,75$) sem a korcsoportok ($F(13,265)=0,934$, $p=0,52$) hibaaránya között nem találtunk különbséget.

További elemzések: többszörös regresszió analízist végeztünk, hogy megvizsgáljuk, vajon a generalizációban nyújtott teljesítmény függ-e a betanulás vagy a visszaidézés hatékonyságától. Sem a NAT ($\beta=-0,004$, $p=0,965$) sem az ALER ($\beta=0,021$, $p=0,829$) nem volt hatással a GER-ra. Ezzel szemben a RER és a GER szignifikánsan összefüggtek ($\beta=0,503$, $p<0,001$), továbbá az ALER is hatással volt a RER-ra ($\beta=0,673$, $p<0,001$). Mindezek alapján minél kevesebb hibát vétett egy alany betanulás során, annál valószínűbb volt, hogy kevesebbet hibázik felidézéskor is, és minél sikeresebb volt a felidézés, annál valószínűbb volt, hogy a generalizáció is az lesz.

2. vizsgálat: A migrén hatása az egyenértékűség tanulásra

A betanuláshoz szükséges ismétlések száma (NAT): A migrénesek esetében szignifikánsan magasabb volt ez az érték (átlagos ismétlésszám: $n_{\text{MIGRÉN}}=118,8$, $n_{\text{Kontroll}}=56,5$; $F=6,691$, $df=1$, $p=0,016$).

Betanulási hibaarány (ALER): Az átlagos betanulási hibaarány is szignifikánsan magasabb volt a migrénes csoportban, mint a kontroll csoportban (átlagos hibaarányok: migrénesek vs. kontrollok: 0,16 vs. 0,078, $F=9,078$, $df=1$, $p=0,011$).

Visszaidézés hibaarány (RER): Nem találtunk szignifikáns eltérést a visszaidézés hibaarányában a migrénesek és egészségesek között (átlagos hibaarányok migrénesek vs. kontrollok: 0,077 vs. 0,033, $F=3,762$, $df=1$, $p=0,06$).

Generalizáció hibaarány (GER): A különbség ebben az értékben erősen szignifikáns volt: a migrénes betegek jelentősen gyengébben teljesítettek, mint a kontrollok (átlagos hibaarányok migrénesek vs. kontrollok: 0,474 vs. 0,083; $F=22,306$, $df=1$, $p<0,001$).

További elemzés: Sem az intervallumterápiának (flunarizin), sem a vizsgált migrén-paramétereknek nem volt szignifikáns hatása egyik vizsgált értékre sem ($p>0,05$ minden esetben).

Megbeszélés

Az ET teljesítmény változása az életkorral

Eredményeink életkorral összefüggő fejlődést mutatnak az ET teljesítményben, egészen pontosan a betanulásban és a felidőzésben. A vizsgált életkor spektrumon egy korcsoport, az óvodás korúak (3-6 évesek) teljesítménye különbözött szignifikánsan a többitől. Ők rosszabbul teljesítettek a tanulási tesztben. 6 éves kor után azonban sem a párok megtanulásában sem a már megtanultak felidőzésében nem mutatkozott szignifikáns fejlődés. A generalizáció fejlődési íve valamelyest hasonló tendenciákat mutatott, viszont itt a legfiatalabb csoport sem különbözik szignifikánsan a többitől. A RAET-tel

tradicionálisan összefüggésbe hozott struktúrák fejlődési ívének ismeretében ezek az eredmények némileg meglepőek.

Myers és munkatársai (2003) Parkinson-kórosok és hippocampus atrophiaiban szenvedő betegek RAET teljesítménye alapján a betanulást a basalis ganglionok, míg a generalizációt a hippocampus funkciójának vélték. Bár eredményeik egy részét funkcionális MRI-vel végzett vizsgálatok is megerősítették (ET feladatvégzés során valóban a hippocampus mutatja a legnagyobb aktivitást az MTL struktúrák közül), a teljes kép ennél bonyolultabbnak tűnik. A betanulási fázis önmagában valószínűleg két tanulási folyamatot tartalmaz: egy explicit jutalom/visszajelzés irányította tanulást és egy implicit kategóriatanulást. Az előbbiben feltehetően részt vesz a striatum-SN/MTA-hippocampus kapcsolatrendszer. A visszajelzés irányította tanulásban a striatum-SN kapcsolat a tanulás első lépéseiben (főként, amikor az ingerek még ismeretlenek, újnak számítanak) a legaktívabb, majd a nucleus caudatus jutalmazáshoz kapcsolt aktivitása fokozatosan csökken. Ezzel szemben a MTA-hippocampus kapcsolat aktivitása éppen ezzel ellentétesen változik. Az implicit kategóriatanulás komponensben valószínűleg szintén érintett mind a basalis ganglion rendszer (elsősorban a striatum révén), mind az MTL. Ismert, hogy az MTL a kategóriatanulás korai fázisában vesz részt, majd a feladatvégzés előrehaladtával aktivitása lecsökken, míg a striatumé ezzel párhuzamosan nő (egyres eredmények alapján feltételezhető, hogy ezt a reciprok aktivitásváltozást a PFC irányítja). Ezzel együtt, miután ez egy igen egyszerű kategóriatanulás, és a striatum aktivitása a feladat nehézségével arányos, így várhatóan a visszajelzés irányította tanulás lesz a két folyamat közül a domináns. Hipotézisünk szerint mindezen tanulási folyamatok együtt irányítják a betanulást, és a betanulás hatékonysága a két memóriarendszer kapcsolatán múlik: az implicit rendszer hatékonysága attól függ, hogy mennyire tudja az explicit rendszer aktivitását elnyomni. Ez a hipotézis egybecseng a COVIS (COmpetition between Verbal and Implicit Systems, a verbális és implicit rendszerek közti versengés) modellel, amely egy háromkomponensű rendszert ír le, amely tartalmaz egy implicit és explicit komponenst (amelyek a válasz

kialakításának lehetőségéért küzdenek), valamint egy harmadikat, amely a két komponens kimenő jeleit monitorozza, és minden ismétlésnél választ egyet a kettő közül. A modell szerint az emberek alapvetően az explicit rendszert részesítik előnyben. Magyarázatunk szerint a gyerekek gyengébb teljesítményének oka, hogy ez az implicit és explicit válaszok között váltó központ, vagy annak valamely eleme kevésbé fejlett. Feltételezhető, hogy ennek a döntő komponensnek része a PFC. Ismert, hogy a PFC kapcsolatban áll a hippocampusszal és a nucleus caudatussal is, illetve részt vesz a két struktúra váltakozó aktivitásának szabályozásában. A PFC érése a másik két struktúrához képest hosszabb ideig tart, ami magyarázatul szolgálhat arra, hogy miért látunk viszonylag késői teljesítményemelkedést gyerekkorban. Azért, hogy nem látunk egy fejlődési ívet egészen késő pubertásig, a PFC fejlődésének lezárultáig, valószínűleg a tesztünk alacsony szenzitivitása a felelős.

A felidézés során nyújtott teljesítmény elsősorban az inferotemporalis kéreg funkcióján alapul. Ez a terület az általunk vizsgált korokban már fejlett, így valószínűleg nem ez a struktúra felel az óvodások gyengébb felidézésembeli teljesítményéért. Részt vesz viszont ebben a folyamatban a PFC is, amely lassúbb érése révén okozhatja, hogy ez a funkció később éri el a felnőtt szintet.

A generalizációban nyújtott teljesítmény fejlődésének hiányára magyarázatul szolgálhat, hogy ez a funkció elsősorban a hippocampus működésén alapul, amely struktúra az élet első két évében megy keresztül a legjelentősebb szerkezeti érése, így az általunk vizsgált korosztályokban a hippocampalis fejlődés nagy része már lezajlott. Egy másik hipotézis a generalizációban talált eredményeink magyarázatára, hogy a generalizáció a hippocampus-VTA / SN-striatum hálózattól függ. Ezen hálózat komponenseinek érése korábbi életévekben befejeződik, mint az általunk vizsgált kortartomány. Ezen felül, a megtanult információt mind a striatum-SN, mind a VTA-hippocampus pályákon keresztül feldolgozza az agy, így ezeknek a kapcsolatoknak a párhuzamos működése kompenzálhat, ha a rendszer valamely eleme kevésbé fejlett.

Nem találtunk idősebb korral összefüggő teljesítménycsökkenést. Ez egybeesik korábbi publikációk eredményeivel, melyek szerint az explicit és implicit rendszer öregedésének jelei csak az általunk vizsgált korszpektrumnál idősebbeknél jelentkeznek.

A migrén hatása az ET teljesítmény változására

Eredményeink szerint a migrén szignifikáns mértékben befolyásolja a RAET-ben nyújtott teljesítményt. A migrénben szenvedő betegeknek komoly nehézséget okozott a betanulás (amint az a magasabb NAT és ALER értékekből látható). Ettől eltérően, a visszaidézésben nyújtott teljesítményük az egészségesekhez hasonló szinten volt. A generalizáció képességét viszont igen súlyosan károsítja a migrén: a betegek szignifikánsan gyengébben (a találgatás szintjén) teljesítettek ebben a funkcióban, amely demonstrálja, hogy nem tudták megtanulni és alkalmazni a rejtett egyenértékűség szabályt.

A fentiek magyarázatára két hipotézist állíthatunk fel. Egyrészt eredményeink értelmezhetők a képző eljárásokkal korábban a hippocampusban és a striatumban leírt strukturális változások funkcionális bizonyítékeként. Korábbi vizsgálatok szerint a betegség kezdeti szakaszában a nucleus caudatus és a hippocampus térfogatnövekedése figyelhető meg (melynek oka feltehetően adaptív plaszticitás a fájdalomérzettel megnövekedett mennyiségű befutó szenzoros információhoz), melyet a későbbiekben egy az egészségesekkel megegyező térfogatra való fokozatos csökkenés követ. A migrénes betegek eredményeinkben látható jelentős tanulási teljesítmény csökkenés viszont arra utal, hogy ez valószínűleg nem a normális állapothoz való visszatérés, hanem a kezdeti strukturális elváltozás atrophizált formája.

A másik magyarázatunk szerint a migrénesek és egészségesek közti teljesítménykülönbség hátterében nem közvetlenül a hippocampus és a striatum diszfunkciója, hanem valamely hozzájuk kapcsolódó egyéb struktúra elváltozása áll. Az egyik ilyen lehetséges struktúra a PFC,

amelyről korábban szintén leírták, hogy érintett a migrénben. Másik lehetőség az, hogy a gyengébb teljesítményt a dopaminerg striatum-SN / VTA-hippocampus hálózatban jelentkező zavar okozza. Ez utóbbi feltételezést erősíti, hogy több, ezen rendszer zavarával járó betegségben (úgy mint Parkinson-kór, hosszú távú kokainhasználat) is leírták a RAET-ben nyújtott teljesítmény csökkenését.

Következtetések

Szignifikáns, életkorral összefüggő fejlődést találtunk a RAET paradigma betanulás részében nyújtott teljesítményben. Ennek hátterében feltehetőleg a basalis ganglionokhoz és a hippocampushoz kapcsolódó struktúrák (pl.: prefrontális kéreg) elnyújtottabb fejlődési íve állhat. Ezzel szemben a generalizáció már kora gyermekkorban a felnőttek teljesítményéhez hasonló. Továbbá a generalizáció már akkor igen hatékonynak bizonyult, amikor a betanulás és visszaidézés még csak a felnőttekénél gyengébb szinten működött. Feltételezésünk szerint ezekre a megfigyelésekre magyarázatot jelenthet a hippocampus korábbi strukturális fejlődése, illetve az, hogy a striatum-SN / VTA-hippocampus rendszerben a kapcsolatok párhozamos működése kompenzálhatja az egyes struktúrák gyengébb fejlettségét.

Szignifikáns eltérést találtunk a migrénben szenvedő betegek és az egészségesek RAET-ben nyújtott teljesítménye között. Eredményeink megerősítik, hogy a basalis ganglionok és a hippocampus érintettek lehetnek aura nélküli migrénben, illetve rámutatnak, hogy a finom strukturális elváltozások hatásai funkcionális szinten is megjelennek.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Nagy Attila egyetemi docensnek, aki másodéves orvostanhallgató korom óta egyengette az utamat szemináriumvezetőként, majd TDK- és PhD-témavezetőként. Köszönettel tartozom Dr. Jancsó Gábor professzor úrnak, aki az Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola vezetőjeként lehetővé tette számomra, hogy részt vegyek az Idegtudomány PhD programban. Szintén hálámat szeretném kifejezni Dr. Sárý Gyula professzor úrnak, amiért munkámat az Élettani Intézetben végezhettem. Köszönettel tartozom Dr. Benedek György professzor úrnak, aki jelentős szerepet játszott az élettan iránti érdeklődésem felkeltésében. Különösen hálás vagyok Dr. Eördegh Gabriellának és Dr. Braunitzer Gábornak, akik mind a vizsgálatokban, mind a disszertációm aprólékos javításában rengeteget segítettek. Köszönöm Dr. Bodosi Balázsnak, Dr. Bihari Katalinnak, Dr. Pálinkás Évának, Dr. Kéri Szabolcs professzor úrnak, Dr. Berente Lászlónak, Rózsa Petrának, Tót Kálmánnak és Dr. Rosu Anettnak a vizsgálatok tervezésében, lebonyolításában illetve az eredmények kiértékelésében való segítségüket. Köszönetemet szeretném kifejezni a vizsgálatokban részt vevő önkénteseknek. Hálás vagyok a laboratóriumunk korábbi és jelenlegi tagjainak, név szerint Dr. Nagypál Tamásnak, Dr. Gombkötő Péternek, Dr. Pusztai Andrásnak, Dr. Pertich Ákosnak, Dr. Barkóczi Balázsnak, Nyujtó Diánának, Giricz Zsófiának, Katona Xéniának és Pihokker Annának, akik szebbé tették az elmúlt éveimet. Emiatt szintén köszönettel tartozom az Élettani Intézet munkatársainak, különösen Dr. Lelkes Zoltánnak. Köszönöm családomnak, Őze Árpádnak, Pálfi Editnek és Őze Dorottyának, hogy mindig támogattak, és mindig számíthattam rájuk. Szintén köszönök mindent támogatást barátaimnak, Szombati Andrásnak, Pose Rozalindának, Szabó Imrének. Füst-Molnár Gergelynek, Bányaí Viktóriának, Dr. Nagy Rékának, Dr. Bodonovits Annának, Dezső Franciskának, Pelyva Péternek, Wallner Júliának és Vincze Rolandnak.

A tézis alapját képező közlemények jegyzéke

- I. BRAUNITZER G., **ŐZE A.**, EÖRDEGH G., PIHOKKER A., RÓZSA P., KASIK L., KÉRI S. NAGY A.

The development of acquired equivalence from childhood to adulthood—A cross-sectional study of 265 subjects.

PloS one, 12(6), e0179525. (2017), IF: 2,806

- II. **ŐZE A.**, NAGY A., BENEDEK G., BODOSI B., KÉRI S., PÁLINKÁS É., BIHARI K., BRAUNITZER G.

Acquired equivalence and related memory processes in migraine without aura.

Cephalalgia, 37(6), 532-540. (2017), IF: 3,609

Egyéb közlemény

BRAUNITZER G., **ŐZE A.**, NAGY T., EÖRDEGH G., PUSZTA A., BENEDEK G., KÉRI S., NAGY A.

The effect of simultaneous flickering light stimulation on global form and motion perception thresholds.

Neuroscience letters, 583, 87-91. (2014), IF: 2,030